光声成像在关节炎性病变中的潜在临床应用价值

赵辰阳 [1]，朱庆莉 [1]，张睿 [1]，齐振红 [1]，杨萌 [1, *]，姜玉新 [1, *]

[1] 中国医学科学院北京协和医院超声医学科

[*]通信作者：杨萌，电话：010-69155494，E-mail: yangmeng@pumch.cn

姜玉新，电话：010-69155491，E-mail: yuxinjiangxh@163.com

The potential value of photoacoustic imaging in the assessment of inflammatory changes of joints

ZHAO Chen-yang [1, #], TANG Tianhong[1, #], ZHU Qingli[1], QI Zhen-hong [1], YANG Meng[1, *], JIANG Yu-xin[1, *]

[1] Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College

[#]The two authors contributed equally to this article

[*]Corresponding author: YANG Meng, Tel: 010-69155494, E-Mail: yangmeng@pumch.cn

JIANG Yu-xin, Tel: 010-69155491, E-mail: yuxinjiangxh@163.com

摘要

基金项目：科技部科技合作专项基金(2015DFA30440)，国家自然科学基金面上项目(61971447)，国家自然科学青年基金(81301268)，北京市科技新星计划(Z131108000413063)，北京市科技新星交叉合作计划(xxjc201812)，北京市自然科学基金(JQ18023)，

利益冲突：无

关节炎性疾病发病率逐渐升高，对社会经济产生了巨大的负担，其早期诊治有重要意义。光声成像是近年发展迅速的一种新型光学影像手段，其结合了光显像和超声波接收转换的优点，可以同时对关节开展形态学、微血管及功能成像，并可通过外源性造影剂实现分子成像。近十年来，较多研究团队开发了一系列光声成像仪器，包括独立光声断层成像系统、与商品化超声仪器整合的多模态影像系统等，针对其在关节炎性疾病诊断中开展了动物和人体在体实验，以及临床前期实验，证明了光声技术在关节炎症诊断中的作用，其中配备手持光声探头的一体化 PA/US 系统易于临床转化，有较好的临床应用前景。

关键词 关节疾病，关节炎性病变，光声成像，光声效应，超声成像，多模态成像

中图分类号 R445.9

Abstract

This decade has witnessed a growing prevalence of chronic arthritis all around the world. Early diagnosis of arthritis can be essential for timely treatment and better prognosis. Photoacoustic (PA) imaging (PAI), the multi-functional imaging technique, has been applied for visualizing the morphological structures of peripheral joints, and the small vessels in small joints. Blood oxygenation, and other perfusion indexes can also be calculated by PAI, allowing functional evaluation of the joint tissues. The exogenous PA contrast agent, targeted with some specific molecular biomarkers, enabling molecular imaging with the use of PA modalities. several photoacoustic computed tomography (PACT) modalities have been developed for joint imaging, including some dual-modality systems, which integrate a PA system with other imaging methods. Taking advantage of the stability and maturity of commercial US units, the co-registration of PA and ultrasound (US) systems with a portable probe can be an essential step for the future clinical translation and promotion. Currently, the researchers are making efforts to eliminate the reflection artifacts, and to enhance the quality and speed of PA image acquisition.

Key words joint imaging, inflammatory arthritis, photoacoustic imaging, photoacoustic effect, ultrasonography

1. 关节疾病概述

近年来全球范围内关节疾病发病率显著增长，其中，以慢性非创伤性炎性关节疾病，包括骨关节炎（osteoarthritis, OA）和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)两大类，增长明显。关节慢性炎性病变是最常见的非外伤性活动受限和致残原因。[1-2] 2005 年美国一项关于人群收支的调查显示，约 860 万运动功能受损成年人的主要病因是上述两大关节疾病。[3] 研究表明，早期应用改变药物治疗，如病情抗风湿药物（disease-modifying antirheumatic drugs，DMARDs）可以有效防止关节炎性病变恶化，并一定程度控制其后期的功能受限和残疾发生发展。[4] 然而，早期炎性关节病变的临床症状不显著，[5]常规影像学检查诊断敏感性欠佳，并且难以对关节炎进行预后预测及治疗指导。因此，应用新型成像技术对小关节进行更高分辨率成像、从而实现关节炎性疾病的诊断及预后评估，将有助于临床诊疗前移、精准指导治疗，改善关节炎的整体预后。[6]

2. 临床常用的关节炎性疾病的影像评价方法

目前常用的慢性关节炎诊断评估影像学手段包括常规 X 线检查（conventional radiography, CR）、计算机断层成像（computed tomography, CT）、磁共振成像技术（magnetic resonance imaging，MRI），上述成像技术多用于评估 OA 及 RA 受损关节。[7] 关节炎影像学特征基于其病理学改变而产生，如 OA 关节组织的关节间隙狭窄、软骨下硬化和软组织骨化，以及 RA 病变关节内的滑膜炎性病变（包括滑膜增厚、滑膜充血）、肌腱及周围组织炎性病变（腱鞘炎、腱周炎）、滑囊炎性病变以及骨质侵蚀等。根据疾病种类和不同病程阶段，其病理表现有所不同，相应影像学改变有助于辨别区分及诊断。[8-9] 常规 X 线检查对于诊断骨损伤有较高的准确性，1987 年美国风湿病学会制定的 RA 指南认为 CR 是诊断 RA 的影像学金标准，并可对其作出评级。[10] 而 CR 分辨率不高限制了其在关节炎性疾病早期诊断的应用。CT 并不常用于关节炎性疾病的诊断，一般作为一种辅助检查手段，可以通过其多层面显像，显示受损关节的软骨下损害、软组织钙化及骨侵蚀。[11-13] MRI 对软组织较高的分辨率，是临床关节疾病最广泛应用的影像诊断方式。[14] 通过多序列多层面的关节组织成像，MRI 可以显示一些关节炎的早期改变，注射增强造影剂后可以进一步增加其敏感性。[15] 高频超声可以显示炎性关节的周围组织改变，包括滑膜炎、腱鞘炎或腱周炎、滑囊炎以及起始点炎等，还可评估关节炎性疾病中常出现的关节腔积液及骨质侵蚀特征，灰阶超声的半定量评分评估炎性活动度也在部分研究中得到了应用。[16-17] 随着多普勒技术的应用，超声对关节炎的诊断价值提高，通过显示关节炎性区域血流情况，也可采取评分的半定量评估方式对疾病活动度

进行评估。[18-19] 近期，随着影像学技术的发展，新型成像技术陆续应用于临床，为关节炎性疾病早期诊断带来新的曙光，光学成像，包括弥散性光成像（diffuse optical imaging, DOI),荧光及生物荧光成像。[20-21]多波长的 DOI 成像可以计算氧合血红蛋白和非氧合血红蛋含量，以提示病变关节的功能改变，如充血、新生血管形成和缺氧等。[22] 超声造影（contrast-enhanced ultrasound，CEUS）是近年来得到较广泛的临床推广超声新技术之一，也有很多研究探讨了其在关节炎症诊断方面的作用，研究证明 CEUS 可对滑膜炎性病变等进行探查，并可用于定量和半定量评价疾病活动度，应用超声造影还可以开展有关关节炎的分子成像。[20 23-25]

上述常规及新型影像学技术可进行关节形态学、微血管及功能成像，对关节病变诊断有较好的准确性及敏感性，但尚无可同时实现无创性形态学、微血管及功能成像，并具备较高小关节成像分辨率的影像学方法。光声成像技术的有望解决这一问题，实现同一影像学平台上的无创高分辨率小关节成像及结构、功能定量分析，本文将着重介绍光声成像在关节疾病中应用的可行性及其潜在临床应用价值。

3. 光声成像技术原理与成像系统

光声成像技术（PAI）是一种新型无创性光学成像技术，其原理为光声效应，即在可调节范围内将光信号转换为声信号进行成像。[26-27] 光声效应最早于 1886 年由 Alexander Graham Bell 提出，[28] 当组织被短脉冲波长的激光照射后内部温度上升，产生热弹性膨胀，即发生压力形变，在此过程中产生一段宽频带的超声波；该段超声波可被配置有压电元件的超声探头接受，通过图像重建及后处理后，接受到的声信号即转换为光声图像。[27-29]（图 1）光声成像结合了光显像和超声成像的优点，能在反映组织光学特性的同时、达到相当的深度和空间分辨率。

典型的光声系统主要由激光发射仪器、光传输线路及超声信号接收处理仪器组成。[30] 一般多使用 Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG)及光参量振荡器(optical parametric oscillator, OPO)作为多波长成像光源。[31] 发光二极管（LED）也可作为光声成像的理想光源。[32] 光传输系统由一系列光学镜片及光纤维通过特定方式组合而成，根据不同仪器设计各不相同。[33] 超声信号接收常用普通压电元件，也可利用敏感度更高的电容式微型机械超声波转换器（CMUT）。[34] 光声成像的主要仪器类型为光声计算机断层成像(photoacoustic computed tomography, PACT)，光声显微成像（photoacoustic microscopy,

PAM)，以及光声内镜成像（photoacoustic endoscopy, PAE).[35] 其中，PACT 是较为成熟的光声技术，通过改变探头排列方式或旋转模式以及复杂的图像处理后可将光声信号转化为 2D 及 3D 图像。在乳腺癌等领域中，已经有较多关于 PACT 的动物实验和临床前期研究。[36 -37] PA 系统也可以整合至其他影像系统构成多功能成像平台，如 US、DOI、OCT 和 MRI。[33 38-40]

通过显示内源性光显像剂，光声成像可同时实现解剖学成像、功能成像。[41 -42] 内源性光显像剂包括氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、黑色素、水和脂质等。[43] 利用多波长 PAI 显示氧合及脱氧血红蛋白，可以计算血氧饱和度等一些反映组织功能的参数。[43] 光声成像在黑色素瘤的诊疗中也具有较好的应用前景。[44 -45] 利用搭载特异性分子的外源性光显像剂，则可实现分子光声成像。[46-48] 近年有关光声外源性显像剂的研究逐渐增多，主要种类包括吲哚菁绿（indocyanine green, ICG)[49 -50]，纳米金颗粒[51]，单壁纳米碳管（single-walled carbon nanotubes, SWNTs)等。[52-54]

4. 光声成像技术在关节成像中的发展

近十年来，随着 PAI 技术发展，有关其在关节成像中的应用的研究报道逐渐增多。PAI 同时拥有较高的空间分辨率和显像深度，适合于关节成像，特别是小关节。光声成像不仅显示关节解剖学结构，还可对功能参数进行定量测定，具有较好的临床转化前景。

4.1 光声断层成像技术 (PACT)

近年国外团队独立开发的针对关节成像的 PACT 系统及相应动物在体、模型以及人体临床前实验如表 1 所示。2006 年，密歇根大学团队最先开发了专门用于关节成像的 3D PACT 系统，并在鼠尾关节动物模型及人体（尸体）上进行了试验。[55] 该光声系统的主要光源为 Nd:YAG 激光发射器，利用宽频超声探头绕关节进行弓形旋转，经过处理得到 3D 图像，可清晰显示关节周围组织，包括皮肤、脂肪、肌肉、血管、滑膜及骨，并反映组织内血红蛋白分布。[56] 研究者应用该系统定量测定了关节炎大鼠模型踝关节内光声信号，发现局部光声信号增加。[57]

另一个来自佛罗里达大学的研究团队在同时期也研发了定量 3D PACT 光声成像系统，并进行了关节模型和人体在体实验。[58-60] 超声探头由机械臂连接进行旋转，以实现指间关节三维显像，研究发现光声三维关节成像与 MRI 图像具有一致性。该团队在后期研究中采用

半环形超声探头列阵对该系统进行改进，使其更适合于人体关节成像。[61]

以上研究表明，PACT 可以较好的显示关节周围组织的形态结构，包括肌腱、滑膜等。也有研究证实，光声成像可以显示普通超声难以显示的关节内软骨及骨。[62] 多数研究强调了 PACT 对微血管和新生血管的显示率较高，这一特点将对关节疾病的诊断有重要价值。Peter Van Es 等设计了配有半环形排列超声探头列阵的 PACT 系统，对手指关节血管进行显像。[63] 指间关节关节周围的甲床、皮肤层、皮下软组织层血管均可清晰显示，包括从线状毛细血管至 1.5mm 直径的小血管，且与组织学符合。 Sergey Ermilov 也开发了针对关节微血管成像的 PACT 系统。[64] 该系统同样也使用弓形排列的探头，并通过 360°旋转以实现三维显像，对关节微血管有较高的分辨率，同时可通过快速光声成像显示小血管的温度调节反应。

4.2 光声成像与超声成像的结合——双模态 PA/US 成像系统

光声信号和超声信号均由超声传感器（探头）接收，经图像后处理可同时得到两种成像方式的显像结果，并可使光声图像叠加在灰阶超声图像上，实现 PA/US 双模态成像，此种多模态成像方法也是是现阶段光声关节成像研究的热点之一，已开展的相关研究如表 2 所示。

4.2.1 PA/US 断层成像

澳门大学研究团队将 PACT 和超声断层成像（ultrasound tomography，USCT）整合至单独的影像平台，形成 PACT/USCT 双模态成像系统，通过多波段 PACT 和超声叠加图像获得微血管及其解剖功能信息。[65] MILAN OERI 等利用相同原理，设计了适用于人体手指关节显像的 PA/US 断层显像系统，对手指关节及内部微血管进行多模态显像。[66]

4.2.2 光声成像技术整合于商品化超声仪器

由于超声影像检查的高性价比和便携性，其在全世界范围内有广泛的应用。而独立光声成像系统多由体积巨大、设计复杂、价格昂贵的仪器组成，其临床应用受到限制。为了光声技术的进一步临床转化，一些研究团队将光声技术整合于商品化超声影像系统，构建了新型的一体化 PA/US 双模态影像系统。这种双模态成像系统将光声信号整合至超声灰阶图像，利用超声图像指导光声信号的分析和定量评估，在实现光声成像基础上同时具有商品化超声系统的稳定性等优点。此种双模态成像系统已用于乳腺癌、转移淋巴结等的评价，也有研究

验证了其在关节成像中的应用。

Wang 等首先将光声成像技术整合于商用超声仪器，[67] 并应用此双模态成像系统对关节炎模型小鼠的踝关节进行 1064nm 和 532nm 的双波长检查，在炎性病变区域内探测到了显著升高的光声信号。[68] 该研究团队还对其在关节炎治疗监测上的作用进行了研究。[69] 在接受靶向药物治疗后关节炎小鼠的光声信号出现了明显的下降，并与 microPET 及组织学结果一致。该团队进一步对该系统进行了适合于人体关节成像的改造，并获得了清晰的人体手指关节光声图像。[70]

4.2.3 具备手持光声探头的一体化 PA/US 影像平台

将光路传输系统直接整合至超声探头，构成一体化便携式 PA/US 探头，更符合医师使用习惯，也使其更具备临床转化及推广潜能，因此一体化 PA/US 探头是近期多功能 PA/US 影像系统研究的重点。K. Daoudi 和 P.J. van den Berg 等在 2014 年开发了一个简便的整合光声系统的超声探头。[71] 该系统使用了一系列经过调整的柱面镜及衍射光学元件，并将此光传输设施整合于探头内，激光通过此传输系统后成为矩形形状，正好与探头表面形状一致。该系统可同时得到清晰的超声及光声图像，并将光声图像以伪彩的形式添加至超声图像上，可清晰显示关节内的微小血管及骨表面结构。为进一步证实该配备手持光声探头的系统在临床上的潜在应用，研究者开展了有关临床前期研究。[72] 研究者应用该系统对 10 名关节炎患者和正常人的手指关节进行了检查，并定量评估了关节内的光声信号，结果表明，PA 信号显著增加，且与 PDUS 半定量评分统计学一致。

密歇根大学的团队在其之前的工作基础上开发了具有手持光声探头的双模态 PA/US 影像系统。[73] 研究者应用该系统分别对关节炎患者和健康对照组的手指关节进行 580nm 单波长显像和 532nm、1064nm 双波长显像。580nm 单波长显像可以显示 MCP 关节内血红蛋白分布，而通过双波长显像得到血氧饱和度等信息。研究发现关节炎患者的血流以及血氧饱和度均较对照组出现显著差异，因此证明该系统可以定量对充血、缺氧等炎性关节的功能改变做出诊断。[74] 该研究团队进一步使用 LED 作为该双模态 PA / US 系统的光源，并成功获取高信噪比的 PA 和 US 实时整合图像，利用该系统可以显示最大直径为 5mm 的手指微血管，并且获取手指关节血氧定量结果。与其他昂贵且高能量的激光系统相比，LED 更具成本效益，更适合临床应用，因此该研究成果对 PAI 在关节炎中的临床应用推广具有较大价值。[75]

从 2015 年起，北京协和医院超声医学科研究团队和北京大学、迈瑞公司团队着力于开发配置手持光声探头的 PA/US 多功能影像一体化平台，将光声系统部分整合至临床用高端

超声成像探头（L9-3U, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., China），应用临床高端超声诊断仪器同时检测光声和超声信号，并得到光声和超声叠加图像。（图 2）该影像平台已成功进行了甲状腺结节和乳腺结节诊断的临床前期验证研究。[76] 现阶段本研究团队针对类风湿性关节炎展开了临床研究，初步研究结果显示，该 PA/US 多模态成像系统对小关节内滑膜组织微血管有较好的显示，并且与临床评分有较好的相关性。（图 3）利用该系统对 RA 患者小关节进行全面评价，将有望在疾病活动度评价、治疗后随访和预后预测等方面均有较大的临床价值。

4.3 结合超声及其他医学影像技术的多重成像系统

除了与超声成像结合，由于同为光成像，光声技术还可与光散射断层成像技术（Diffused optical tomography, DOT）整合至同一影像平台。Xi L 等建立了整合 PACT 和 DOT 的光学影像平台，分别利用探头列阵接收光声信号、有限元图像重建程序处理弥散光信号，同时实现 PA 和 DOT 显像。该系统在人体关节的测试表明，关节周围组织和骨可以被 PACT 和 DOT 显示，因此研究者认为该系统也可应用于评估关节炎症。[77]

4.4 外源性光声造影剂在关节成像中的应用

除了光声关节成像的仪器开发之外，一些研究者采用了外源性光声造影剂，将光声关节成像技术的应用扩展到了分子成像水平。[78] 一项研究将 Etanercept（抗 TNF 靶向药物）分子结合在外源性光声造影剂纳米金颗粒上，并注射至鼠尾关节，在 600nm 波长下进行光声成像。研究发现实验组的关节内信号强度明显高于未注射造影剂的对照组，即提示利用纳米金的 PAI 分子成像可以监测关节内药物含量。

半萘酚罗丹荧类半萘酚罗丹荧（Seminaphthorhodafluor, SNARF-5F)是一种特殊的 pH 敏感的染料，可与纳米探针结合检测局部组织的 pH 值，该分子探针也可应用于光声关节成像。[79] 将分子探针复合物注射至关节局部组织后，可以计算光声信号、得到组织局部的 pH 值，对关节炎性疾病有辅助诊断价值。

在另一种常见的外源性光声造影剂近红外区荧光团（near-infrared fluorophore）上标记树枝状聚甘油聚阴离子硫酸（polyanionic dendritic polyglycerol sulfate, dPGS），形成 L-selectin/P-selectin 特异性复合物，可靶向监测炎性反应。将该炎症特异性探针局部注射至关节炎模型小鼠的膝关节及踝关节，进行光声成像，结果发现其 PA 信号强度明显高于健康小

鼠，且与增强 MRI 和组织学结果相符。[80]

另有研究发现，用于治疗关节炎的抗炎药物氯法齐明（Clofazimine，CFZ)在 450nm 的光吸收系数较高，可用于光声成像。[81] CFZ 在巨噬细胞内聚集，因此可能指导细胞特异性诊断和治疗监测。研究首先通过光声显微成像技术证实 CFZ 可应用于光声分子成像，并进一步在双模态 PA/US 影像系统上对注射 CFZ 的模型、动物模型及尸体手指关节进行显像，均可得到满意的光声信号，提示光声技术可用于 CFZ 治疗关节炎的药物监测。

5 光声关节成像技术展望

将光声技术整合于商品化超声系统更适合于临床转化，因此越来越多研究开始关注于多模态光声/超声成像平台，特别是配置手持便携光声探头的仪器，并在临床各个方面展开研究，包括关节影像。光声的微血管显像以及多波长测定氧饱和度的功能显像可能辅助诊断关节疾病的早期病理生理变化和药物疗效检测，也是现在研究重点方向。作为一个新型的影像学技术，各类 PAI 图像分辨率低于目前临床常用的高度完善的影像学手段，如 MRI，因此还需要进一步优化改进。[82] 除了需进一步提高信噪比和分辨率之外，消除伪像对提高图像质量和诊断能力也至关重要，如关节内骨表面反射的超声信号可能影响光声图像重建而形成伪像，有研究应用特殊图像后处理方法可对此伪像进行鉴别。[83]

现阶段有关光声成像在关节炎性疾病中应用的临床研究较少，且研究存在局限性。首先，现研究多数尚处于起步阶段，纳入患者病例数较少，对其临床价值的论证不足。另外，研究将光声成像与其他技术对比方面尚有欠缺，仅证明其与其他手段评估的一致性，尚未对其优劣性作出讨论，有关光声成像与能量多普勒、超声造影以及近期超声微血流显像新技术（超微血流成像 SMI 等）的对比研究也需进一步展开。光声成像的一大优势即测定血氧饱和度的功能成像，相关研究也需进一步加大样本量，验证光声功能成像对关节炎性疾病诊断的价值。

6 结论

光声成像技术是一种新型的无创性医学影像学检查手段，其在关节成像的应用潜能已被相关系列研究证实，包括结构成像、功能成像以及应用外源性造影剂后的分子光声成像，在关节炎性疾病的早期诊断、疗效监测以及药物治疗监测方面有临床应用价值。光声成像技术适合于整合至商业化超声成像仪器，开展多模态成像，通过综合分析图像结果，可获取更多有效诊断信息，光声成像仪器与手持式超声探头的结合是未来临床转化型成像

设备的重要研究方向。随着光声成像技术及仪器设备的不断优化和改进，将有望实现光声成像在关节疾病的诊疗中从临床转化到应用推广。

参考文献

1. Park J, Mendy A, Vieira ER. Various Types of Arthritis in the United States: Prevalence and Age-Related Trends From 1999 to 2014. [J] American journal of public health 2017:e1-e3. doi: 10.2105/ajph.2017.304179
2. Xu C, Wang X, Mu R, et al. Societal costs of rheumatoid arthritis in China: a hospital-based cross-sectional study. [J] Arthritis care & research 2014;66(4):523-531. doi: 10.1002/acr.22160
3. Hootman JM, Helmick CG, Brady TJ. A public health approach to addressing arthritis in older adults: the most common cause of disability. [J] American journal of public health 2012;102(3):426-433. doi: 10.2105/ajph.2011.300423
4. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. [J] Arthritis and rheumatism 2011;63(11):3204-3215. doi: 10.1002/art.30524
5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. [J] Lancet (London, England) 2001;358(9285):903-911. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06075-5
6. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. [J] The Journal of rheumatology 2004;31(4):663-675.
7. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. [J] Annals of the rheumatic diseases 2017;76(9):1484-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815
8. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. [J] Annals of the rheumatic diseases 1989;48(4):271-280.
9. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. [J] Annals of the rheumatic diseases 1976;35(4):357-360.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. [J] Arthritis and rheumatism 1988;31(3):315-324.
11. Guermazi A, Eckstein F, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, et al. Osteoarthritis: current role of imaging. [J] The Medical clinics of North America 2009;93(1):101-126, xi. doi: 10.1016/j.mcna.2008.08.003
12. Duryea J, Magalnick M, Alli S, et al. Semiautomated three-dimensional segmentation software to quantify carpal bone volume changes on wrist CT scans for arthritis assessment. [J] Medical physics 2008;35(6):2321-2330. doi: 10.1118/1.2900111
13. Perry D, Stewart N, Benton N, et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. [J] The Journal of rheumatology 2005;32(2):256-267.

14. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? [J] Rheumatology (Oxford, England) 2000;39(7):700-706. [
15. McQueen FM. The use of MRI in early RA. [J] Rheumatology (Oxford, England) 2008;47(11):1597-1599. doi: 10.1093/rheumatology/ken332
16. Czyrny Z. Standards for musculoskeletal ultrasound. [J] Journal of ultrasonography 2017;17(70):182-187. doi: 10.15557/JoU.2017.0027
17. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging of osteoarthritis - recent research developments and future perspective. [J] The British journal of radiology 2017:20170349. doi: 10.1259/bjr.20170349
18. Lillegraven S, Boyesen P, Hammer HB, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. [J] Annals of the rheumatic diseases 2011;70(11):2049-2050. doi: 10.1136/ard.2011.151316
19. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. [J] Rheumatology (Oxford, England) 2012;51(11):2034-2038. doi: 10.1093/rheumatology/kes124
20. Zhao CY, Jiang YX, Li JC, et al. Role of Contrast-enhanced Ultrasound in the Evaluation of Inflammatory Arthritis. [J] Chinese medical journal 2017;130(14):1722-1730. doi: 10.4103/0366-6999.209885
21. Chamberland D, Jiang Y, Wang X. Optical imaging: new tools for arthritis. [J] Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro 2010;2(10):496-509. doi: 10.1039/b926506f
22. Niu H, Tian F, Lin ZJ, et al. Development of a compensation algorithm for accurate depth localization in diffuse optical tomography. [J] Optics letters 2010;35(3):429-431. doi: 10.1364/ol.35.000429
23. Iris B, Zilberman Y, Zeira E, et al. Molecular imaging of the skeleton: quantitative real-time bioluminescence monitoring gene expression in bone repair and development. [J] Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2003;18(3):570-578. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.3.570
24. Fiocco U, Stramare R, Martini V, et al. Quantitative imaging by pixel-based contrast-enhanced ultrasound reveals a linear relationship between synovial vascular perfusion and the recruitment of pathogenic IL-17A-F(+)IL-23(+) CD161(+) CD4(+) T helper cells in psoriatic arthritis joints. [J] Clinical rheumatology 2017;36(2):391-399. doi: 10.1007/s10067-016-3500-x
25. Ohrndorf S, Hensch A, Naumann L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography is more sensitive than grayscale and power Doppler ultrasonography compared to MRI in therapy monitoring of rheumatoid arthritis patients. [J] Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980) 2011;32 Suppl 2:E38-44. doi: 10.1055/s-0031-1281770
26. 张睿;杨萌;姜玉新. 光声成像技术及其临床应用. [J]协和医学杂志 2019;04:381-386.
27. Yao J, Wang LV. Photoacoustic tomography: fundamentals, advances and prospects. [J] Contrast media & molecular imaging 2011;6(5):332-345. doi: 10.1002/cmmi.443
28. Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, et al. Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. [J] Analytical biochemistry 1995;226(1):167-174. doi: 10.1006/abio.1995.1205
29. Zhou Y, Yao J, Wang LV. Tutorial on photoacoustic tomography. [J] Journal of biomedical optics

2016;21(6):61007. doi: 10.1117/1.jbo.21.6.061007
30. Wang LV, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs. [J] Science (New York, NY) 2012;335(6075):1458-1462. doi: 10.1126/science.1216210
31. Maslov K, Wang LV. Photoacoustic imaging of biological tissue with intensity-modulated continuous-wave laser. [J] Journal of biomedical optics 2008;13(2):024006. doi: 10.1117/1.2904965
32. Allen TJ, Beard PC. High power visible light emitting diodes as pulsed excitation sources for biomedical photoacoustics. [J] Biomedical optics express 2016;7(4):1260-1270. doi: 10.1364/boe.7.001260
33. Kim C, Erpelding TN, Jankovic L, et al. Deeply penetrating in vivo photoacoustic imaging using a clinical ultrasound array system. [J] Biomedical optics express 2010;1(1):278-284. doi: 10.1364/boe.1.000278
34. Valluru KS, Willmann JK. Clinical photoacoustic imaging of cancer. [J] Ultrasonography (Seoul, Korea) 2016;35(4):267-280. doi: 10.14366/usg.16035
35. Wang LV, Gao L. Photoacoustic microscopy and computed tomography: from bench to bedside. [J] Annual review of biomedical engineering 2014;16:155-185. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071813-104553
36. Menke J. Photoacoustic breast tomography prototypes with reported human applications. [J] European radiology 2015;25(8):2205-2213. doi: 10.1007/s00330-015-3647-x
37. Xia J, Yao J, Wang LV. Photoacoustic tomography: principles and advances. [J] Electromagnetic waves (Cambridge, Mass) 2014;147:1-22.
38. Erpelding TN, Kim C, Pramanik M, et al. Sentinel lymph nodes in the rat: noninvasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. [J] Radiology 2010;256(1):102-110. doi: 10.1148/radiol.10091772 [
39. Bouchard LS, Anwar MS, Liu GL, et al. Picomolar sensitivity MRI and photoacoustic imaging of cobalt nanoparticles. [J] Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009;106(11):4085-4089. doi: 10.1073/pnas.0813019106
40. Jiao S, Xie Z, Zhang HF, et al. Simultaneous multimodal imaging with integrated photoacoustic microscopy and optical coherence tomography. [J] Optics letters 2009;34(19):2961-2963. doi: 10.1364/ol.34.002961
41. Wang X, Pang Y, Ku G, et al. Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain. [J] Nature biotechnology 2003;21(7):803-806. doi: 10.1038/nbt839
42. Zackrisson S, van de Ven S, Gambhir SS. Light in and sound out: emerging translational strategies for photoacoustic imaging. [J] Cancer research 2014;74(4):979-1004. doi: 10.1158/0008-5472.can-13-2387
43. Wang S, Lin J, Wang T, et al. Recent Advances in Photoacoustic Imaging for Deep-Tissue Biomedical Applications. [J] Theranostics 2016;6(13):2394-2413. doi: 10.7150/thno.16715
44. Oh JT, Li ML, Zhang HF, et al. Three-dimensional imaging of skin melanoma in vivo by dual-wavelength photoacoustic microscopy. [J] Journal of biomedical optics 2006;11(3):34032. doi: 10.1117/1.2210907
45. Marchesini R, Bono A, Bartoli C, et al. Optical imaging and automated melanoma detection: questions and answers. [J] Melanoma research 2002;12(3):279-286.
46. 唐鹤文;杨萌;姜玉新. 光声成像分子造影剂. 协和医学杂志 2018;04:358-363.

[在此处键入]

47. Luke GP, Yeager D, Emelianov SY. Biomedical applications of photoacoustic imaging with exogenous contrast agents. [J] Annals of biomedical engineering 2012;40(2):422-437. doi: 10.1007/s10439-011-0449-4
48. Weber J, Beard PC, Bohndiek SE. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging. Nature methods 2016;13(8):639-650. doi: 10.1038/nmeth.3929
49. Kanazaki K, Sano K, Makino A, et al. Polyoxazoline multivalently conjugated with indocyanine green for sensitive in vivo photoacoustic imaging of tumors. [J] Scientific reports 2016;6:33798. doi: 10.1038/srep33798
50. Sano K, Ohashi M, Kanazaki K, et al. Indocyanine Green-Labeled Polysarcosine for in Vivo Photoacoustic Tumor Imaging. [J] Bioconjugate chemistry 2017;28(4):1024-q030. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00715
51. Li W, Chen X. Gold nanoparticles for photoacoustic imaging. [J] Nanomedicine (London, England) 2015;10(2):299-320. doi: 10.2217/nnm.14.169
52. Xiang L, Yuan Y, Xing D, et al. Photoacoustic molecular imaging with antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes for early diagnosis of tumor. [J] Journal of biomedical optics 2009;14(2):021008. doi: 10.1117/1.3078809
53. Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR, et al. Photoacoustic Drug Delivery. [J] Sensors (Basel, Switzerland) 2017;17(6) doi: 10.3390/s17061400
54. Jiang Y, Pu K. Advanced Photoacoustic Imaging Applications of Near-Infrared Absorbing Organic Nanoparticles. [J] Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany) 2017;13(30) doi: 10.1002/smll.201700710
55. Wang X, Chamberland DL, Carson PL, et al. Imaging of joints with laser-based photoacoustic tomography: an animal study. [J] Medical physics 2006;33(8):2691-2697. doi: 10.1118/1.2214166
56. Wang X, Chamberland DL, Jamadar DA. Noninvasive photoacoustic tomography of human peripheral joints toward diagnosis of inflammatory arthritis. [J] Optics letters 2007;32(20):3002-3004.
57. Chamberland DL, Wang X, Roessler BJ. Photoacoustic tomography of carrageenan-induced arthritis in a rat model. [J] Journal of biomedical optics 2008;13(1):011005. doi: 10.1117/1.2841028
58. Sun Y, Jiang H. Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: phantom studies in a spherical scanning geometry. [J] Physics in medicine and biology 2009;54(18):5457-5467. doi: 10.1088/0031-9155/54/18/007
59. Sun Y, Sobel E, Jiang H. Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study. [J] Journal of biomedical optics 2009;14(6):064002. doi: 10.1117/1.3257246
60. Yuan Z, Jiang H. Three-dimensional finite-element-based photoacoustic tomography: Reconstruction algorithm and simulations. [J] Medical physics 2007;34(2):538-546. doi: 10.1118/1.2409234
61. Sun Y, Sobel ES, Jiang H. First assessment of three-dimensional quantitative photoacoustic tomography for in vivo detection of osteoarthritis in the finger joints. [J] Medical physics 2011;38(7):4009-17. doi: 10.1118/1.3598113
62. Hagiwara Y, Izumi T, Yabe Y, et al. Simultaneous evaluation of articular cartilage and subchondral bone from immobilized knee in rats by photoacoustic imaging system. [J]

Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association 2015;20(2):397-402. doi: 10.1007/s00776-014-0692-2

63. van Es P, Biswas SK, Bernelot Moens HJ, et al. Initial results of finger imaging using photoacoustic computed tomography. [J] Journal of biomedical optics 2014;19(6):060501. doi: 10.1117/1.jbo.19.6.060501

64. Ermilov S, Zamora M, Oraevsky A. Optoacoustic angiography of peripheral vasculature. [J] Proc Spie 2012;8223(3):8.

65. Liu Y, Wang Y, Yuan Z. Dual-Modality Imaging of the Human Finger Joint Systems by Using Combined Multispectral Photoacoustic Computed Tomography and Ultrasound Computed Tomography. [J] BioMed research international 2016;2016:1453272. doi: 10.1155/2016/1453272

66. Oeri M, Bost W, Senegond N, et al. Hybrid Photoacoustic/Ultrasound Tomograph for Real-Time Finger Imaging. [J] Ultrasound in medicine & biology 2017;43(10):2200-12. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.05.015

67. Wang X, Fowlkes JB, Cannata JM, et al. Photoacoustic imaging with a commercial ultrasound system and a custom probe. [J] Ultrasound in medicine & biology 2011;37(3):484-492. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.12.005

68. Rajian JR, Girish G, Wang X. Photoacoustic tomography to identify inflammatory arthritis. [J] Journal of biomedical optics 2012;17(9):96013-1. doi: 10.1117/1.jbo.17.9.096013

69. Rajian JR, Shao X, Chamberland DL, et al. Characterization and treatment monitoring of inflammatory arthritis by photoacoustic imaging: a study on adjuvant-induced arthritis rat model. [J] Biomedical optics express 2013;4(6):900-908. doi: 10.1364/boe.4.000900

70. Xu G, Rajian JR, Girish G, et al. Photoacoustic and ultrasound dual-modality imaging of human peripheral joints. [J] Journal of biomedical optics 2013;18(1):10502. doi: 10.1117/1.jbo.18.1.010502

71. Daoudi K, van den Berg PJ, Rabot O, et al. Handheld probe integrating laser diode and ultrasound transducer array for ultrasound/photoacoustic dual modality imaging. [J] Optics express 2014;22(21):26365-26374. doi: 10.1364/oe.22.026365

72. van den Berg PJ, Daoudi K, Bernelot Moens HJ, et al. Feasibility of photoacoustic/ultrasound imaging of synovitis in finger joints using a point-of-care system. [J] Photoacoustics 2017;8:8-14. doi: 10.1016/j.pacs.2017.08.002

73. Yuan J, Xu G, Yu Y, et al. Real-time photoacoustic and ultrasound dual-modality imaging system facilitated with graphics processing unit and code parallel optimization. [J] Journal of biomedical optics 2013;18(8):86001. doi: 10.1117/1.jbo.18.8.086001

74. Jo J, Xu G, Cao M, et al. A Functional Study of Human Inflammatory Arthritis Using Photoacoustic Imaging. [J] Scientific reports 2017;7(1):15026. doi: 10.1038/s41598-017-15147-5 [

75. Zhu Y, Xu G, Yuan J, et al. Light Emitting Diodes based Photoacoustic Imaging and Potential Clinical Applications. [J] Scientific reports 2018;8(1):9885. doi: 10.1038/s41598-018-28131-4

76. Yang M, Zhao L, He X, et al. Photoacoustic/ultrasound dual imaging of human thyroid cancers: an initial clinical study. [J] Biomedical optics express 2017;8(7):3449-3457. doi: 10.1364/boe.8.003449

77. Xi L, Jiang H. Integrated photoacoustic and diffuse optical tomography system for imaging of

human finger joints in vivo. [J] Journal of biophotonics 2016;9(3):213-217. doi: 10.1002/jbio.201500197
78. Chamberland DL, Agarwal A, Kotov N, et al. Photoacoustic tomography of joints aided by an Etanercept-conjugated gold nanoparticle contrast agent-an ex vivo preliminary rat study. [J] Nanotechnology 2008;19(9):095101. doi: 10.1088/0957-4484/19/9/095101
79. Ray A, Yoon HK, Koo Lee YE, et al. Sonophoric nanoprobe aided pH measurement in vivo using photoacoustic spectroscopy. [J] The Analyst 2013;138(11):3126-3130. doi: 10.1039/c3an00093a
80. Beziere N, von Schacky C, Kosanke Y, et al. Optoacoustic imaging and staging of inflammation in a murine model of arthritis. [J] Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ) 2014;66(8):2071-8. doi: 10.1002/art.38642
81. Keswani RK, Tian C, Peryea T, et al. Repositioning Clofazimine as a Macrophage-Targeting Photoacoustic Contrast Agent. [J] Scientific reports 2016;6:23528. doi: 10.1038/srep23528
82. Ukai T, Sato M, Ishihara M, et al. Usefulness of using laser-induced photoacoustic measurement and 3.0 Tesla MRI to assess knee cartilage damage: a comparison study. [J] Arthritis research & therapy 2015;17:383. doi: 10.1186/s13075-015-0899-4
83. Biswas SK, van Es P, Steenbergen W, et al. A Method for Delineation of Bone Surfaces in Photoacoustic Computed Tomography of the Finger. [J] Ultrasonic imaging 2016;38(1):63-76. doi: 10.1177/0161734615589288

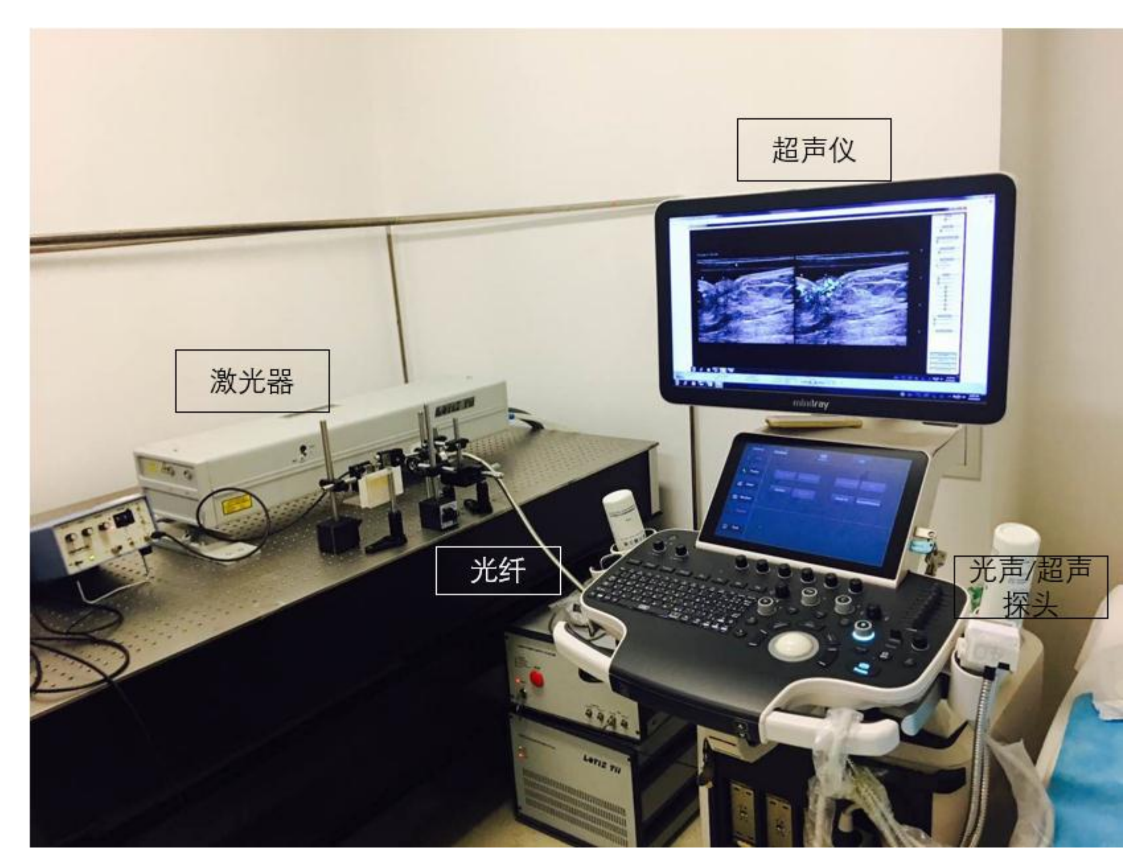


图 1. 本研究团队开发的整合于高端商业超声仪的 PA/US 多模态成像系统。在该系统中，光纤传导及反射棱镜等设备以特定角度放置于两金属盒内，金属合的大小设计为与超声探头相匹配，通过将金属盒附加于超声探头两侧来实现光源传导系统和超声探头的整合，从而设计得到光声超声一体化探头。

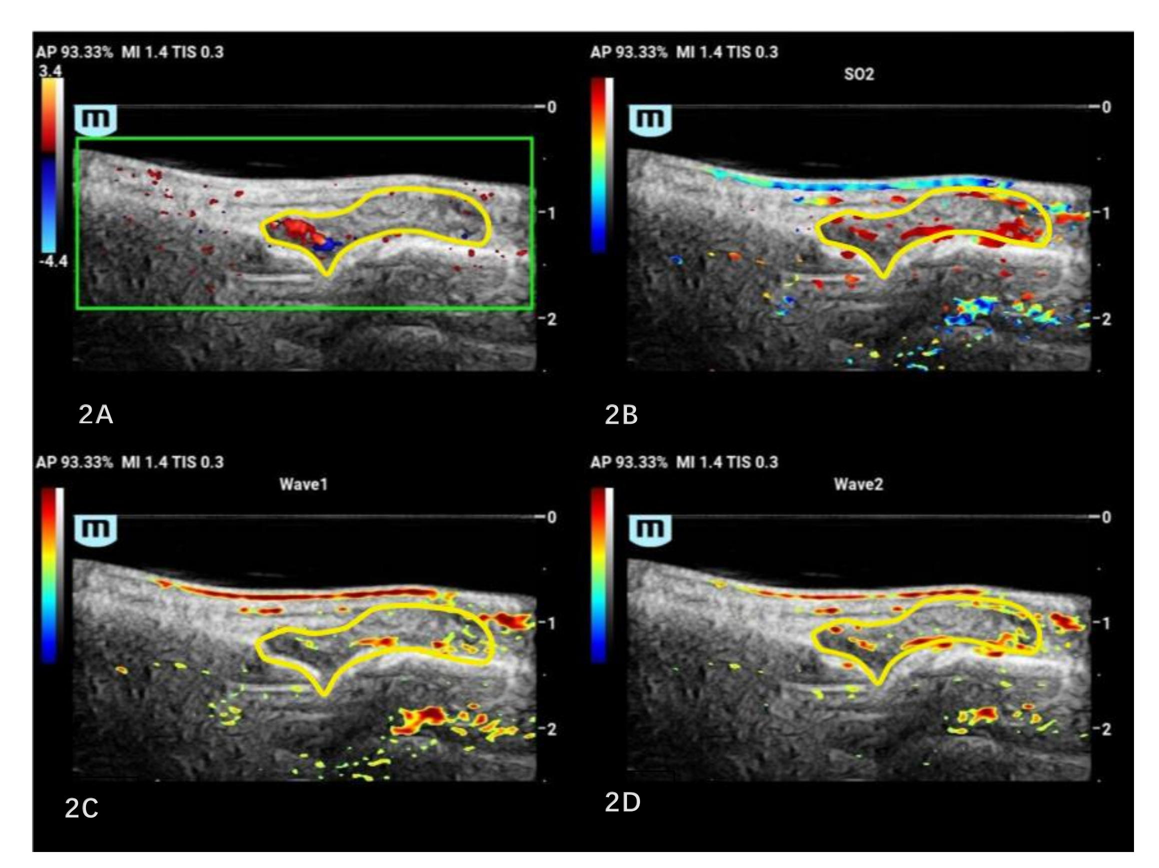


图 2. PA/US 多模态成像系统对活动期 RA 患者 MCP 关节实时成像。MCP 关节滑膜明显增厚，黄线勾画区域即为明显增厚的 MCP 关节骨面上方的滑膜组织，2A 为彩色多普勒成像（CDUS），提示 CDUS 显示内部较丰富血流信号；2C、2D 为 PA 双波长成像，显示其内光声信号图像与 CDUS 对应；2B 为 PA 双波长成像后叠加的 SO_2 相对值成像，图中 PA 信号呈现红色伪彩，表示血氧含量相对较高。

作者	年份	仪器	超声传感器模式	实验模型
Xueding Wang	2006, 2007, 2008	3D PACT	超声探头环形旋转	小鼠、关节炎小鼠、人体手指
Yao Sun	2009	3D PACT	超声探头环形旋转	手指模型、人体手指
Yao Sun	2011	SD PACT	环形超声传感器列阵	人体手指
Sergey Ermilov	2012	3D PACT	弓形超声传感器列阵	人体手指
Huang N	2012	3D PACT	弧形超声传感器列阵	人体手指
Peter Van Es	2014	3D PACT	半环形超声传感器列阵	人体手指

表1. PACT相关研究结果

作者	时间	仪器	结果
Yubin Liu	2016	PACT/USCT	多波长显示人体手指关节内结构
MILAN OERI	2017	PACT/USCT	人体手指关节结构及微血管显像
Xueding Wang	2011-2012	PA系统+具备L10-5探头商用超声仪器	关节炎小鼠鼠尾关节治疗前后光声信号变化
Xueding Wang	2013	PA系统+具备L10-5探头商用	人体手指关节结构及微血管显像

		超声仪器	
K. Daoudi	2014、2017	具备手持光声探头PA/US成像	健康人、关节炎患者手指关节结构及微血管显像
Jo, J	2017	具备手持光声探头PA/US成像	关节炎患者人体手指微血管显像、双波长血氧饱和度测定

表2. 双重PA/US成像系统相关研究